

A gyulladás és az alvászavarok összefüggései vesetranszplantált betegek körében

Doktori tézisek

Molnárné Fornádi Katalin

Semmelweis Egyetem
Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola



Támavezető: Dr. Novák Márta, egyetemi docens, Ph.D.

Hivatalos bírálók: Dr. Faludi Béla egyetemi adjunktus, Ph.D.

Dr. Wagner László egyetemi docens, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke: Prof. Tringer László egyetemi tanár, Ph.D.

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Unoka Zsolt, egyetemi docens, Ph.D.

Dr. Clemens Zsófia, Ph.D

**Budapest
2013**

BEVEZETÉS

A vesetranszplantált betegpopulációban előforduló alvászavarokról a tudomány mai állása szerint igen kevés információ áll rendelkezésre. Jelen tudásunk szerint végstádiumú veseelégtelen betegek körében az átlagpopulációhoz képest magasabb az alvászavarok prevalenciája. Átlagpopulációs epidemiológiai tanulmányok bizonyítják, hogy az alvászavarok, különösen az obstruktív alvási apnoe (OSA) jelenléte összefüggést mutat a kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris morbiditással és mortalitással. Vesetranszplantált betegek halálózásának leggyakoribb oka a kardiovaszkuláris halál, de hogy ebben mekkora szerepe lehet az obstruktív alvási apnoénak, vagy más alvászavarnak, még nem tudjuk.

Munkacsoportunk korábbi, nagy esetszámú keresztmetszeti felmérésében (TransQol-HU) kérdőíves módszerrel megbecsülte a nyugtalan láb szindróma, az inszomnia és az obstruktív alvási apnoera való rizikó előfordulásának arányát vesetranszplantált betegek körében. Egyetemünk transzplantációs centrumának betegei körében a nyugtalan láb szindróma előfordulása 5% volt, s a betegek követése során munkacsoportunk kimutatta azt is, hogy ezen alvászavar jelenléte szignifikáns, önálló rizikófaktor a vesetranszplantált betegek magasabb mortalitásának. Továbbá, az OSA-ra magas rizikójú betegek prevalenciája vizsgálatunk szerint 27% volt, és ez hasonlóan bizonyult a várólistás dializált betegekben észlelt prevalenciához. Munkacsoportunk közelmúltban közölt megfigyelése szerint az obstruktív alvási apnoe az OSA-ra magas rizikójú transzplantált nőbetegek körében a vesegraft vesztésnek független előrejelzője lehet. Az inszomnia prevalenciáját a várólistás dializált betegek körében 15%-nak, míg vesetranszplantált betegek körében meglepő módon az átlagpopulációhoz hasonlóan 8%-nak mértük.

Számos tudományos bizonyíték utal arra, hogy egészséges egyéneknél a részleges és tartós alvásdepriváció emelkedést idéz elő olyan gyulladásos markerek szérumban szintjében, mint a C-reaktív protein (CRP), az interleukin-6 (IL-6) és a tumor-nekrózis faktor- α (TNF- α). Ismert adat, hogy a gyulladásos citokinek (IL-6, IL-1 és a TNF- α) és az akut fázis fehérjék (például a CRP) szignifikánsan magasabb koncentrációja észlelhető krónikus veseelégtelen betegekben is. A gyulladás, vagyis a malnutríció-gyulladás együttes jelenléte dializált betegekben összefüggést mutat a kardiovaszkuláris rizikóval és a

halálozással. A gyulladás és a halálozás összefüggése mögött számos tényező állhat. A malnutríció-gyulladás komplex szindróma összefüggést mutat a poszttranszplantációs vérszegénység jelenlétével, a depressziós tünetekkel, és a betegek életminőségével. Emellett a dialízis kezelés során kialakuló gyulladás és a transzplantált betegek mortalitása között is összefüggés van, mivel kimutatták, hogy a fennálló gyulladást jelző alacsonyabb szérum albumin szint a poszttranszplantációs halálozás független prediktora. A krónikus gyulladás a vesetranszplantált betegek életminőségével, hangulatával és várható graftvesztési és halálozási rizikójával is összefüggést mutat. Ugyanakkor nem tudjuk, hogy a fennálló gyulladás és az alvászavarok jelenléte között létezik-e összefüggés.

Mivel a szakirodalomban eddig nem közöltek nagy esetszámú, az alvászavarokat poliszomnográfiaival vizsgáló felmérést vesetranszplantált betegekről, munkacsoportunk 100 vesetranszplantált és 50 várólistás dializált beteg bevonásával olyan vizsgálatot tervezett, amelynek során vesetranszplantált betegek alvászavarait mérhettük fel arany standard módszerrel, és a két betegpopuláció összevetése is lehetővé vált, amellett, hogy egyszeri vérvétel során számos gyulladásos marker szérumszintjét mértük le az alvászavarok és a gyulladás összefüggésének tesztelésére.

Kutatómunkám során három alvászavar (az obstruktív alvási apnoe, az alvás alatti periódikus lábmozgás és az inszomnia) előfordulásának leírása és általános összefüggéseinek vizsgálata mellett arra kerestem a választ, hogy vesetranszplantált betegek körében az obstruktív alvási apnoe, az alvás alatti periódikus lábmozgás és az inszomnia jelenléte mutat-e összefüggést a gyulladást jelző paraméterek emelkedett szérumszintjével. Végül, azt a feltevést teszteltem, hogy az obstruktív alvási apnoe jelenléte összefüggést mutat-e a vesetranszplantált betegek becsült kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris halálozásával.

CÉLKITŰZÉSEK

AZ EGYES ALVÁSZAVAROK (OSA, PLMS, INSZOMNIA) ÉS A GYULLADÁS ÖSSZEFÜGGÉSÉNEK VIZSGÁLATA VESETRANSZPLANTÁLT BETEGEK KÖRÉBEN

Végstádiumú vesebetegek körében gyakori az olyan alvászavarok előfordulása, mint az obstruktív alvási apnoe (OSA), az alvás alatti periódikus lábmozgás (PLMS) és az inszomnia. Ezekről az alvászavarokról kimutatták, hogy hozzájárulnak a végstádiumú vesebetegek magasabb morbiditásához, halálozásához és a graftelégtelenséghez. A dializált és a vesetranszplantált betegek körében a gyulladás a halálozás egyik fontos prediktora. Az alvászavarok és a gyulladás összefüggéséről dializált populációban kevés és ellentmondásos információ áll rendelkezésre, a transzplantált betegekről pedig ezzel kapcsolatban semmit nem tudunk. A korábbi vizsgálatokban többnyire csak egyetlen egy gyulladásos marker szérumszintjét mérték, ráadásul, egyikben sem végeztek polyszomnográfias vizsgálatot, hanem kérdőíveket használtak az alvászavarok megállapítására. Az alvászavarok és a gyulladás összefüggését vesetranszplantált betegek körében még nem vizsgálták, erről semmilyen tudományos információ ezidáig nem állt rendelkezésre. Keresztmetszeti vizsgálatunk célja volt, hogy a gyulladásos markerek és a különböző alvászavarok, mint az OSA, a PLMS és az inszomnia összefüggését vizsgáljuk nagyszámú, véletlenszerűen kiválasztott, vesetranszplantált beteg mintában. Az OSA és a PLMS diagnózisát az arany standard polyszomnografiával, míg az inszomniás panaszokat kérdőíves módszerrel kívántuk meghatározni. A vizsgálat tervezésekor támaszkodva az elérhető nemzetközi irodalomra a következő hipotéziseket állítottuk fel:

1. Az OSA jelenléte és a gyulladást jelző paraméterek (IL-6, TNF- α , CRP, fehérvérsejtszám) között összefüggés mutatható ki.
2. Az összefüggés független a beteg vesefunkciójától és más ismert tényezőktől.
3. A PLMS jelenléte és a gyulladást jelző paraméterek (IL-6, TNF- α , CRP, fehérvérsejtszám) között összefüggés mutatható ki.

4. Ez az összefüggés független a beteg vesefunkciójától, az OSA jelenlététől, a vashiányt jellemző paraméterektől és más ismert tényezőktől.

5. Az inszomnia jelenléte és a gyulladást jelző paraméterek (IL-6, TNF- α , CRP, fehérvérsejtszám) között összefüggés mutatható ki.

6. Ez az összefüggés független a beteg vesefunkciójától, és más ismert tényezőktől.

AZ OSA PREVALENCIÁJÁNAK MEGHATÁROZÁSA VESETRANSZPLANTÁLT BETEGEK KÖRÉBEN STANDARD MÓDSZERREL, VALAMINT A KARDIO-ÉS CEREBROVASKULÁRIS KOCKÁZAT ÖSSZEFÜGGÉSÉNEK KERESZTMETSZETI VIZSGÁLATA DIALIZÁLT ÉS VESETRANSZPLANTÁLT BETEGEK KÖRÉBEN

A közepesen súlyos és a súlyos OSA prevalenciája 2-4% az átlagpopulációban, és emelkedett kardiovaszkuláris morbiditással, halálozással mutat összefüggést. Az OSA jelenléte növeli a cerebrovaszkuláris rizikót, a stroke, magasvérnyomás, cukorbetegség, szívelégtelenség, aritmiák, metabolikus szindróma, és a halálos kimenetelű kardiovaszkuláris események előfordulásának esélyét. Korábbi tanulmányok az OSA magas prevalenciájáról (16-54%) számoltak be krónikus veseelégtelen betegek körében. Dializált betegekben gyakori az obstruktív alvási apnoe előfordulása, ugyanakkor a vesetranszplantált páciensekről kevés adat ismert az irodalomban. Munkacsoportunk egy korábbi kérdőívvel végzett vizsgálatában azt találta, hogy az OSA prevalenciájának esélye 30% körüli mind a várólistás dializált, mind a vesetranszplantált populációban. Ezzel összhangban egy esetsorozat tanulmányban azt a megfigyelést tették, hogy az AHI (Apnoe-hipopnoe index) nem változik vesetranszplantációt követően a betegek mintegy 73%-ában. Ugyanakkor egy olasz tanulmányban ezzel ellentétes információt közöltek, miszerint a vesetranszplantált betegekben az OSA előfordulása megegyezik az átlagpopulációban mért értékkel. Keresztmetszeti vizsgálatunk célja, hogy felmérjük az OSA prevalenciáját és összefüggését az ismert klinikai változókkal, továbbá a kardio- és cerebrovaszkuláris kockázatot

nagyszámú véletlenszerűen kiválasztott vesetranszplantált és várólistás dializált mintán.

Hipotézisek:

1. Az OSA ugyanolyan gyakran fordul elő várólistás dializált betegek körében, mint vesetranszplantáltakban.
2. Hasonlóan az átlagpopulációhoz, vesetranszplantált betegek körében is az obstruktív alvási apnoe jelenléte összefüggést mutat a nehezen kezelhető (terápia rezisztens) magasvérnyomás betegséggel.
3. A súlyos OSA jelenléte magasabb becsült kardio- és cerebrovaszkuláris rizikóval jár együtt mindkét betegcsoportban.

MÓDSZEREK

ETIKAI ENGEDÉLY

A vizsgálatot a Semmelweis Egyetem Etikai Bizottsága engedélyezte (4/2007). Beválasztásuk előtt a betegek részletes szóbeli és írásbeli tájékoztatásban részesültek a vizsgálat céljairól, protokolljáról, majd beleegyező nyilatkozatot írtak alá.

BETEGMINTA

Vesetranszplantált betegcsoport

A vizsgálatba ("Sleep disorders Evaluation in Patients after kidney Transplantation (SLEPT) Study") beválasztásra került minden olyan nagykorú vesetranszplantált páciens, aki 2006 december 31-én a Semmelweis Egyetem Transzplantációs Klinikájának ambulanciáján rendszeres gondozás alatt állt (n=1214). A kizáró kritériumok (OSA vagy PLMS korábbi diagnózisa, 3 hónapnál nem régebbi transzplantáció, 3 hónapnál rövidebb dialízis idő, aktív és akut tüdőbetegség, akut fertőzés, egy hónapon belül kórházi ellátás, 3 hónapon belül sebészeti beavatkozás) alkalmazása után 1198 fő maradt a vizsgálatban (alap populáció; n=1198). Ebből az alap populációból véletlenszerűen 150 beteget szelektáltunk ki az SPSS 15.0 program által kínált egyszerű randomizálási stratégia használatával. A 150 véletlenszerűen kiválasztott transzplantált betegből 50 fő (33%) visszautasította a részvételt. Következésképpen a vizsgált transzplantált mintában 100 vesetranszplantált páciens maradt. Életkorban és nemben nem volt szignifikáns különbség a résztvevők és a visszautasítók között.

Várólistás dializált betegcsoport

A várólistás dializált betegek csoportját a 4 legnagyobb budapesti dialíziscentrum várólistán szereplő páciensei alkották (n=100). A 100 beválasztott beteg közül 50 fő [50%]) visszautasította a részvételt. Eszerint a végső vizsgálati minta 50 várólistás dializált betegből állt. A dialízis modalitását illetően három várólistán szereplő páciens peritoneális dialízisben, míg 47 hemodialízisben részesült.

ADATGYŰJTÉS

Beválasztáskor rögzítettük a demográfiai- és anamnesztikus adatokat (kor, nem, krónikus veseelégtelenség etiológiája, dohányzás, végzettség, ismert cukorbetegség), a transzplantációval kapcsolatos információkat, mint az immunuszuppresszáns gyógyszerek szedése, a transzplantáció időpontja, a transzplantáció óta eltelt idő (Tx idő), társbetegségek, beleértve a módosított Charlson Komorbiditási Indexet (CCI). A becsült glomeruláris filtrációs rátát (becsült GFR) a 4 változót tartalmazó MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) vizsgálatból ismert képlet felhasználásával számítottuk ki. A betegek laboradatait a kórlapokból és a kórház adatbázisából nyertük ki. A következő laborparamétereket rögzítettük: fehérvérsejtszám, hemoglobin, C-reaktív protein, albumin, kreatinin, vér urea nitrogén, koleszterin, triglicerid, HDL- és LDL-koleszterin. A „single pool” Kt/V-t a betegek kartonjából gyűjtöttük ki. Az alváslaborban a résztvevők egy validált kérdőívekből álló csomagot töltöttek ki, amely többek között tartalmazta az Athén Inszomnia Skálát. Ha egy betegnek szüksége volt segítségre a kérdőív kitöltéséhez (írás vagy olvasási nehézségek, szövegértési problémák) egy képzett asszisztens állt rendelkezésére.

TÁRSBETEGSÉGEK FELMÉRÉSE

A betegek esetleges koszorúér betegségéről és magas vérnyomásáról a kórlapokból gyűjtöttünk információt. A poliszomnográfias vizsgálat során vérnyomásmérés is történt, emellett rögzítettünk antropometriai paramétereket és dohányzásra vonatkozó adatokat. A pitvarfibrillációt szintén a poliszomnográfias vizsgálat alatt EKG-val detektáltuk. Minden beteg esetében a kezelő orvosok kitöltötték a módosított Charlson Komorbiditási Indexet. Utóbbi egy súlyozott pontozó rendszer, amely 17 változó jelenlétén vagy hiányán alapul, és az irodalmi adatok alapján a túlélés egyik prediktora vesetranszplantált betegek körében.

Mivel az egyik változó a közepes vagy súlyos vesebetegség jelenléte, a minimum pontszám minden beteg esetében 2 pont. Ez alapján minden krónikus vesebeteg pontszáma 2 és 33 pont közé kell hogy essen.

POLISZOMNOGRÁFIÁS VIZSGÁLAT

A standard, egyéjszakás poliszomnográfias vizsgálatokat a Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinika alváslaborjának hangszigetelt szobáiban egyidejű alvásvideó rögzítésével, asszisztens

jelenléte mellett hajtottuk végre. A felvételeket két szomnológus elemezte. Az alvásstádiumokat a Rechtschaffen and Kales kézikönyv alapján 30 másodperces epoch-onként határoztuk meg.

AZ OSA DIAGNOSZTIKUS FELOSZTÁSA, DEFINÍCIÓJA

Az apnoét a 10 másodpercnél hosszabb ideig tartó légáramlás hiányával definiáltuk; a hipopnoét úgy határoztuk meg, mint a légáramlás 10 másodpercnél tovább tartó, tisztán kivehető csökkenése, mely alatt ébredés és/vagy 3%-nál nagyobb oxigén szaturáció csökkenés észlelhető. Az apnoe-hipopnoe index (AHI) definíciója az apnoék és hipopnoék száma alvásóránként. Az „átlagos oxigén szaturációt” az alvás alatt mért oxigén szaturációból számítottuk. A betegek apnoésnak diagnosztizáltak, ha az AHI értéke nagyobb volt, mint 5/óra. Az apnoe súlyossági kategóriáit a következők szerint definiáltuk: enyhe: $5 \leq \text{AHI} < 15$; közepesen súlyos: $15 \leq \text{AHI} < 30$ és súlyos: $\text{AHI} \geq 30$. Az „OSA” mint kifejezés a közepesen súlyos vagy a súlyos apnoéra ($\text{AHI} \geq 15$) utal a jelen tanulmányban.

A PLMS DIAGNOSZTIKUS FELOSZTÁSA, DEFINÍCIÓJA

PLMS-t a következő feltételek teljesülése definiálta: végtagmozgás időtartama: 0.5-5 másodperc; két végtagmozgás közötti intervallum: 5-90 másodperc; és a mindkét alsó végtagban megjelenő mozgások elkülönítésének feltétele: több, mint 5 másodperc eltelte a két mozgás megjelenése között. Egy adott PLMS ciklus legalább 4 egymást követő végtagmozgásból áll. A PLM index (PLMI) definíció szerint a végtagmozgások száma alvásóránként. A PLMS diagnózist a $\text{PLMI} \geq 15$ teljesülése esetén mondtuk ki.

AZ INSZOMNIA FELMÉRÉSE

Az alváspanaszok felméréséhez és a lehetséges inszomniás esetek azonosításához az Athens Inszomnia Skálát (AIS) használtuk. Az AIS 0-tól 24-ig terjed, és a magasabb pontszám rosszabb alvásminőségre utal. A skála nyolc elemből áll, amelyből az első öt az inszomnia éjszakai tüneteit fedi le, azaz elalvási nehézség, átalvási nehézség, korai felébredés, míg a maradék három elem a nyugtalan alvás nappali következményeit méri fel (közérzet, napi teendők ellátásnak képessége és nappali álmoság). A vizsgálatban résztvevőket arra kértük, hogy amennyiben egy adott panasz legalább hetente háromszor jelentkezett az elmúlt hónapban, értékeljék ezen panasz súlyosságát (nincs, enyhe,

súlyos, igen súlyos). A nemzetközi ajánlás szerint a 10-es vágópontszámot használtuk, amely elfogadható szenzitivitást és specificitást biztosít a klinikailag jelentős inszomnia megállapításához epidemiológiai vizsgálatokban. Az AIS angol nyelvű verzióját munkacsoportunk korábban lefordította és validálta. Az AIS magyar verziójának belső konzisztenciája kiváló volt, és a teszt-reteszt validálás jó általános reprodukálhatóságot mutatott.

TRANSZPLANTÁCIÓ ÉS DONOR ADATOK, IMMUNSZUPPRESSZÍV KEZELÉS

A következő transzplantációval kapcsolatos információkat gyűjtöttük össze: aktuálisan szedett gyógyszerek, transzplantációs és dialízis idő (azaz transzplantáció óta eltelt idő, illetve a dialízis elkezdése óta eltelt idő), transzplantációt megelőzően dialízisen töltött idő, transzplantáció fajtája (kadaver vagy élő donor), kumulatív akut rejekció, HLA egyezés, transzplantáció előtti panel reaktív antitest titer (PRA), hideg iszkémiás idő, donor kora és neme, és megkéssett graft működés (DGF). Kiszámoltuk az első vesepótló kezelés elkezdése óta eltelt össz veseelégtelenségi időt is. A standard immunszuppresszív kezelés általában prednisonból és ciklosporin A-ból vagy takrolimuszból állt mikofenolát-mofetillel vagy azatioprinnal, everolimusszal vagy sirolimusszal kombinációban.

A GYULLADÁSOS CITOKINEK MÉRÉSE

A betegektől a bevétele napján (nem a poliszomnográfás vizsgálat napján) vérvétel történt, amelyből szérumból mintákat gyűjtöttünk és még aznap -70°C -on lefagyasztottuk azokat. Ezen szérumból interleukin-6 (IL-6) és tumor nekrosis faktor- α (TNF- α) szinteket mértünk nagy érzékenységgű ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) technikával (R&D Systems, Minneapolis, MN).

A KARDIOVASZKULÁRIS ÉS CEREBROVASZKULÁRIS KOCKÁZAT BECSLÉSE

A Framingham kardiovaszkuláris rizikó skála segítségével (összcholesterinnel számolva) megbecsültük a betegek 10 éves koszorúér betegség kockázatát. Ugyanígy, a 10 éves stroke kockázatát a módosított Framingham stroke rizikó skálával számítottuk ki.

A TERÁPIA REZISZTENS MAGASVÉRNYOMÁS DEFINÍCIÓJA

A betegek vérnyomását háromszori, nyugalomban történő vérnyomásmérés átlagából számítottuk. Minden beteg esetében rögzítettük a vérnyomáscsökkentő gyógyszereket. A terápia rezisztens hipertóniás betegeket a három vagy több vérnyomáscsökkentő szert szedő betegek csoportjával azonosítottuk.

STATISZTIKAI MÓDSZEREK

A statisztikai számításokat az SPSS 15.0 a STATA 8 majd később 11.1 szoftver segítségével végeztük. Az eredményeket úgy jelenítettem meg, mint százalék, átlag (\pm standard deviáció, SD) vagy medián (interquartilis távolság, IQR). A folytonos változókat a Student's t-teszt vagy a Mann-Whitney U teszt segítségével hasonlítottuk össze, a kategórikus változókat pedig khi-négyzet teszttel. A folytonos és a kategórikus változók összehasonlításához a Kruskal-Wallis tesztet használtunk. Korrelációk elemzésére a Pearson illetve a Spearman tesztet alkalmaztuk. A változókat a bivariáns elemzések illetve elméleti megfontolások alapján építettük a többváltozós modellekbe. A független változók közötti esetleges kolinearitást varianciahatás faktorok segítségével teszteltük. Minden elemzésben kétoldali tesztet használtunk, és az eredményeket az esetben tekintettük statisztikailag szignifikánsnak, ha a szignifikancia szint kevesebb, mint 0.05 volt.

Annak érdekében, hogy megvizsgáljuk, az egyes alvászavarok és a gyulladásos markerek kapcsolata független-e a többi klinikai és laboratóriumi paramétertől, lineáris és logisztikus regressziós elemzést végeztünk. Azokat a függő változókat használtuk fel a modellekhez, amelyek a kétváltozós regressziós elemzés során szignifikáns összefüggést mutattak az alvászavarok jelenlétével, és azokat, melyek munkacsoportunk korábbi megfigyelései alapján, illetve az irodalomból ismert összefüggést mutattak az egyes alvászavarokkal. Az OSA és a gyulladásos markerek összefüggésének vizsgálatakor nemre, korra, hemoglobinra, testtömeg indexre (BMI) és becsült GFR-re korrigáltunk. A PLMS és a gyulladásos markerek vizsgálatakor nemre, korra, cukorbetegség jelenlétére, iPTH-ra, vashiányra (definíció szerint: TSAT <20% és/vagy ferritin < 100 microg/L) és becsült GFR-re, az inszomnia modelljének esetében pedig nemre, korra, hemoglobinra, Charlson Komorbiditási Index-re és becsült GFR-re. Mivel az eredményeink meghatározó hányada negatív volt, ezért a másodfajú hiba elkerülése céljából utólagos elemszám becslést végeztünk. Klinikai tapasztalat

alapján meghatároztuk a legkisebb, klinikailag releváns különbséget a gyulladásos markerek szintjében: CRP legalább 5 mg/l; IL-6 legalább 1 ng/l; TNF- α legalább 0.5 ng/l; szérumsz albumin legalább 1 g/l; és fehérvérsejt szám legalább $1 \times 10^3/l$. Ezen minimálisan fontos különbségek kimutatásához mintaelemszám becslő számítást végeztünk. A kapott eredmények mind kisebbek, mint a vizsgálat tényleges elemszáma.

Abból a célból, hogy kiderítsük, mely tényezők prediktálják az OSA jelenlétét, valamint a betegek AHI értékét, különböző modelleket építettünk fel, részben az irodalomból ismert, részben saját bivariáns összefüggéseink alapján. Alapvetően két modell típust használtunk adataink eloszlása szerint. Az AHI, mint függő változó eloszlása igen ferde, bizonyult, amit különböző transzformációs módszerekkel sem sikerült a normál eloszlás kritériumának megfelelően konvertálni, ezért negatív binomiális regresszió alkalmazása mellett döntöttünk. Ebben az analízisben az AHI és a következő társváltozók független összefüggésének meghatározására került sor: kor, nem, albumin, hemoglobin, háskőfog, és három vagy több vérnyomáscsökkentő szer használata. A közepesen súlyos és súlyos OSA ($AHI \geq 15/\text{óra}$) jelenlétével összefüggést mutató változók meghatározása céljából bináris logisztikus regressziót alkalmaztunk, melynek során ugyanazon változókra korrigáltunk, mint az előző többváltozós modell esetében. Mint érzékenységi vizsgálat, ugyanezen többváltozós elemzéseket a teljes vizsgálati mintán (transzplantált és várólistás dializált betegek együttvéve) is elvégeztük.

EREDMÉNYEK

1. A GYULLADÁS ÉS AZ ALVÁSZAVAROK ÖSSZEFÜGGÉSÉNEK VIZSGÁLATA

A VIZSGÁLT MINTA BEMUTATÁSA

A 150 véletlenszerűen kiválasztott vesetranszplantált betegből 50 fő (33%) visszautasította a részvételt. Következésképpen a vizsgált vesetranszplantált betegmintában 100 transzplantált páciens maradt. Életkorban és nemben nem volt szignifikáns különbség a résztvevők és a visszautasítók között. Az 100 résztvevő transzplantált beteg alapvető jellemzői (kor, nem, becsült GFR, hemoglobin, szérum albumin) is hasonlóak voltak a teljes klinikai populációhoz. A vesetranszplantált betegek körében az átlagéletkor 51 ± 13 év, a férfiak aránya 57%, a cukorbetegség előfordulási gyakorisága 19%, a dohányzók aránya 20% volt. A szérum albumin szint (átlag \pm SD), a fehérvérsejt szám, a szérum IL-6, CRP, és TNF- α szintek (medián és (IQR)) a következők szerint alakultak: 40.2 ± 3.4 g/l, $8.2 \pm 2.4 \times 10^3$ /l, 2.0 (1.2-3.2) ng/l, 3.5 (1.5-5.9) mg/l és 1.9 (1.4-2.7) ng/l. A transzplantált betegek 85%-a szedett szteroidot, 43%-uk ciklosporin A-t, 71%-uk mikofenolat mofetilt, 46%-uk takrolimuszt és 5%-uk azatioprint. A betegek mindössze 1%-a szedett everolimuszt, 12%-a szirrolimuszt. A betegek 6%-ának volt már korábban legalább egy transzplantációja.

AZ OBSTRUKTÍV ALVÁSI APNOE PREVALENCIÁJA ÉS ÖSSZEFÜGGÉSEI

Az OSA előfordulása betegeink körében 25% volt. Az OSA jelenléte versus hiánya esetén nem találtunk szignifikáns különbséget a különböző gyulladásos markerek szintjében. A férfiak aránya az OSA pozitív csoportban szignifikánsan magasabb volt. Az OSA-ban szenvedő betegek szignifikánsan magasabb BMI-vel és hemoglobin szinttel rendelkeztek. A két csoport között a rögzített egyéb paramétereket tekintve nem volt különbség.

Az AHI és a fehérvérsejt szám között szignifikáns ($\rho=0.23$), míg a többi gyulladást jelző paraméter tekintetében gyenge ($\rho < |0.15|$), nem szignifikáns összefüggést találtunk Szenzitivitási elemzést is végeztünk, a betegek nemének az eredményeinkre gyakorolt esetleges módosító hatásának kiküszöbölése céljából. Nem találtunk összefüggést a gyulladásos markerek és az OSA jelenléte között sem férfiakban, sem nőkben.

AZ ALVÁS ALATTI PERIÓDIKUS LÁBMOZGÁS PREVALENCIÁJA ÉS ÖSSZEFÜGGÉSEI

A betegek 27%-ában találtunk PLMS-t. A PLMS-es és nem PLMS-es betegekben az általunk mért gyulladási markerek szintjében nem volt különbség. A cukorbeteg aránya a PLMS-es betegek körében szignifikánsan magasabb volt. A többi paraméter esetében nem volt különbség a két csoport között. A gyulladási faktorok és a PLMS jelenléte közötti összefüggés nőkben és férfiakban is ugyanolyan volt (nemek szerint történt szenzitivitási elemzés alapján). A PLM index esetén gyenge ($\rho < |0.15|$), nem szignifikáns összefüggést detektáltunk minden gyulladási markerrel.

AZ INSZOMNIA PREVALENCIÁJA ÉS ÖSSZEFÜGGÉSEI

Inszomniás tünetekről a betegeink 16%-a számolt be. A szérum IL-6 szint szignifikánsan magasabbnak bizonyult az inszomniás ($\text{AIS} \geq 10$) betegek körében a nem inszomniás páciensekhez képest (medián (IQR): 3.2 (2.6-5.1) vs. 1.7 (1.2-2.9) ng/l; $p=0.009$). A többi gyulladási marker szintjében nem volt különbség a két csoport között. Az inszomniások idősebbek voltak, és szignifikánsan magasabb volt körükben a társbetegségek előfordulása, valamint az altatószer használata, mint nem inszomniás társaik esetében. A többi paraméter tekintetében nem találtunk különbséget a két csoport között.

Az AIS gyenge ($\rho < |0.20|$), nem szignifikáns összefüggést mutatott minden gyulladási marker esetében. A nemek közötti különbséget is vizsgáltuk, ez esetben az IL-6 szint magasabbnak (medián (IQR): 4.3 (2.7-6.3) vs. 1.4 (1.0-2.4) ng/l; $p=0.02$), míg a szérum albumin szint alacsonyabbnak (átlag \pm SD: 38.4 \pm 3.1 vs. 40.8 \pm 2.7 g/l; $p=0.03$) bizonyult az inszomniás vs a nem inszomniás nők esetében. Férfiak körében ilyen jellegű eltérést nem találtunk.

TÖBBVÁLTOZÓS ELEMZÉSEK

A negatív eredményt adó kétváltozós összefüggések ellenére logisztikus regressziós elemzést használtunk az alvászavarok jelenléte és a gyulladási markerek közötti összefüggések megállapításához. Az általunk mért gyulladási markerek és a három alvászavar jelenléte között semmilyen összefüggést nem tudtunk kimutatni sem a nem korrigált, sem a korrigált bináris logisztikus regressziós modell esetében.

2. AZ OSA PREVALENCIÁJÁNAK MEGHATÁROZÁSA VESETRANSZPLANTÁLT BETEGEK KÖRÉBEN. A BECSÜLT KARDIO-ÉS CEREBROVASKULÁRIS KOCKÁZAT ÖSSZEFÜGGÉSÉNEK KERESZTMETSZETI VIZSGÁLATA DIALIZÁLT ÉS VESETRANSZPLANTÁLT BETEGEK KÖRÉBEN

A VÁRÓLISTÁS DIALIZÁLT ÉS A VESETRANSZPLANTÁLT BETEGCSOPORT ÖSSZEHASONLÍTÁSA

A 250 beválasztott beteg közül 100 (33%) vesetranszplantált és 50 (50%) várólistán lévő dializált beteg visszautasította a részvételt. Eszerint a végső vizsgálati minta 100 transzplantált és 50 várólistán lévő dializált betegből állt. A két betegcsoport alapvető jellemzőinek tekintetében nem volt szignifikáns különbség a várólistás dializált és a vesetranszplantált betegek csoportja között. A veseelégtelenség hátterében álló vesebetegség eloszlása is hasonló volt a két betegcsoportban, kivéve a glomerulonephritist, ami a transzplantáltak között szignifikánsan kisebb arányban fordult elő (27% vs 42%; $p=0.048$).

AZ OSA PREVALENCIÁJA ÉS SÚLYOSSÁGA A TRANSZPLANTÁLT ÉS A VÁRÓLISTÁN LÉVŐ DIALIZÁLT BETEGCSOPORTOKBAN

A transzplantált betegek 43%-ában, míg a várólistás dializált betegek 54%-ában diagnosztizáltunk obstruktív alvási apnoet ($AHI \geq 5/\text{óra}$) ($p=NS$). Az enyhe, közepesen súlyos és a súlyos OSA előfordulása mindkét betegcsoportban hasonló volt: 18%, 11%, 14% a transzplantáltakban és 28%, 16%, 10% a várólistás dializált betegek körében.

AZ OSA ÖSSZEFÜGGÉSEI A TRANSZPLANTÁLT BETEGCSOPORTBAN

A klinikailag releváns közepesen súlyos és a súlyos OSA (AHI nagyobb, mint $15/\text{óra}$) előfordulása a transzplantált betegek körében 25% volt. A férfiak aránya az OSA pozitív csoport esetében szignifikánsan magasabb volt. Az apnoés betegek szignifikánsan magasabb BMI-vel, nyak- és háskörfogattal, és hemoglobinszinttel rendelkeztek. Az OSA súlyossága szerint a betegeket négy csoportra osztva a háskörfogat a következőképpen alakult: 92 ± 14 cm a nem apnoés betegek körében; 103 ± 12 cm az enyhe OSA csoportban; 105 ± 13 cm a közepesen súlyos OSA csoportban és 108 ± 11 cm a súlyos OSA csoportban ($p < 0.001$).

Nem találtunk különbséget az apnoes és nem apnoes csoport között korban, a képzettség fokában, a dohányzás előfordulásában, a Charlson Komorbiditási Indexben, szérumban albumin és CRP szintekben, eGFR-ben. A transzplantáció óta eltelt idő, az összes dialízisen töltött idő, ill az össz-végstádiumú veseelégtelenség idejének átlaga hasonló volt az apnoes és a nem apnoes csoportban. A transzplantációval kapcsolatos paraméterekben, mint donor adatok (donor neme, típusa, kora), hideg iszkémiás idő, kumulatív akut rejekciós arány, PRA, DGF és HLA egyezés sem volt különbség az apnoes és nem apnoes transzplantált csoportok között. Az immunszuppresszív kezelés és az OSA jelenléte között sem találtunk összefüggést.

HÁROM VAGY TÖBB VÉRNYOMÁSCSÖKKENTŐ SZER HASZNÁLATA

A három vagy több vérnyomáscsökkentő szerrel kezelt betegek aránya szignifikánsan magasabb volt az OSA csoportban (56% vs 31%; $p=0.022$). Annak ellenére, hogy szignifikánsan több vérnyomáscsökkentőt használtak, az OSA-ban szenvedő betegeknek az átlagos szisztolés vérnyomása magasabb volt, mint nem apnoes társaiké (147 ± 21 Hgmm vs 139 ± 18 Hgmm; $p=0.059$). A három vagy több vérnyomáscsökkentő gyógyszert szedő betegek aránya az OSA súlyosságának megfelelően a következők szerint alakult: $AHI < 5/\text{óra}$ esetén 26%, $5/\text{óra} \leq AHI < 15/\text{óra}$ esetében 44%, $15/\text{óra} \leq AHI < 30/\text{óra}$ esetén 64% és $AHI > 30/\text{óra}$ esetén 50% ($p < 0.05$)

BECSÜLT KOSZORÚÉRBETEGSÉG RIZIKÓ ÉS STROKE RIZIKÓ

A transzplantált betegek körében a tíz éves koszorúérbetegség becsült rizikója (Framingham pontszám alapján) és a tíz éves stroke becsült rizikója (módosított Framingham stroke rizikó profil alapján) kétszer magasabb volt az apnoes betegcsoportban.

AZ APNOE-HIPOPNOE INDEX ÖSSZEFÜGGÉSEI

Noha az OSA jelenléte és a betegek életkora között nem volt összefüggés, az apnoe-hipopnoe index szignifikáns összefüggést mutatott az életkorral. Ezen kívül a BMI-vel, nyak- és háskörfogattal és a hemoglobinszinttel korrelált az AHI.

TÖBBVÁLTOZÓS ELEMZÉSEK

Az AHI független prediktorai

Negatív binomiális regressziós elemzés során vizsgáltuk a független összefüggést az AHI és a következő változók között: kor, nem, albumin, hemoglobin, háskőfogat és három vagy több vérnyomáscsökkentő szer használata. Modellünkben a többi társ tényezőre való korrekció után mindössze a kor és a háskőfogat bizonyult az AHI független prediktorának.

A közepesen súlyos és súlyos OSA független prediktorai

Bináris logisztikus regressziós modellben (Nagelkerge R Négyzet=0.231) csak a háskőfogat (OR 1.043, 95% CI 1.000-1.088; $p=0.05$) mutatott független összefüggést a közepesen súlyos és súlyos OSA jelenlétével miután ugyanazon társ változókra korrigáltunk, mint az előző többváltozós modellben. Minőségileg hasonló eredményeket kaptunk, miután ezen regressziós elemzéseket a teljes vizsgálati populáción (transzplantált és várólistás dializált betegek együttvéve) is megismételtük. A modellekben a vesepótló kezelés típusa (dialízis vagy transzplantáció) nem mutatott összefüggést sem az AHI-val, sem a közepesen súlyos és súlyos OSA jelenlétével.

Becsült koszorúérbetegség és stroke rizikó független prediktorai

Lineáris regressziós modellekben nemre, becsült GFR-re és a Charlson Komorbiditás Index pontszámra való korrekció mellett az átlagos alvás alatti oxigénszaturáció fordított korrelációt mutatott mind a becsült 10 éves stroke rizikóval, (béta=-0.196, $p=0.025$) mind a becsült 10 éves koszorúérbetegség rizikójával (béta=-0.256, $p=0.006$).

KÖVETKEZTETÉSEK

Kutatómunkám során felmértem az obstruktív alvási apnoe, az alvás alatti periódikus lábmozgás és az inszomnia prevalenciáját vesteranszplantált és várólistás dializált betegek körében az arany standard polyszomnográfia, illetve inszomnia esetében az Athens Inszomnia Skála segítségével, valamint megvizsgáltam ezen alvászavarok összefüggéseit több gyulladásos marker szintjével, illetve OSA esetében a terápia rezisztens magasvérnyomással és a 10 éves becsült kardiovaszkuláris és stroke rizikóval.

Az alábbiakban főbb eredményeim összefoglalása és hipotézisekre adott válaszok következnek:

1. Az OSA jelenléte és a gyulladást jelző paraméterek (IL-6, TNF- α , CRP, fehérvérsejtszám) között nem tudtam összefüggést kimutatni.
2. Többváltozós modellben a betegek vesefunkciójára és más ismert tényezőkre (nemre, korra, hemoglobinra, BMI-re) való korrekció után továbbra sem lehetett összefüggést kimutatni az OSA jelenléte és a gyulladásos markerek között.
3. A PLMS jelenléte és a gyulladást jelző paraméterek (IL-6, TNF- α , CRP, fehérvérsejtszám) között nem találtam összefüggést.
4. Többváltozós modellben a betegek vesefunkciójára és más ismert tényezőkre (nemre, korra, cukorbetegség jelenlétére, iPTH-ra, vashiányra) való korrekció után szintén nem lehetett összefüggést kimutatni a PLMS jelenléte és a gyulladásos markerek között.
5. Az inszomnia jelenléte és a szérum IL-6 szint között szignifikáns összefüggést találtam, míg a többi gyulladásos marker (TNF- α , CRP, fehérvérsejtszám) esetében nem volt kimutatható összefüggés. Az IL-6 szint magasabbnak bizonyult az inszomniás nőkben a nem inszomniás nőkhöz képest.
6. Az inszomnia jelenléte és a szérum IL-6 szint közötti összefüggés a beteg vesefunkciójára és más, ismert tényezőkre (nemre, korra, hemoglobinra, Charlson Komorbiditási Indexre) való korrekció után eltűnt.
7. Kimutattam, hogy az OSA prevalenciája egyformán magas mind a transzplantált, mind a várólistás dializált betegek körében.

8. Igazoltam, hogy hasonlóan az átlagpopulációhoz, vesetranszplantáltak körében is az obstruktív alvási apnoe jelenléte összefüggést mutat a nehezen kezelhető magasvérnyomás betegséggel.

9. A tíz éves koszorúérbetegség és a stroke becsült rizikója kétszer magasabbnak bizonyult az obstruktív alvási apnoes transzplantált betegek körében a nem apnoes társaikhoz képest.

ÖSSZEFOGLALÁS

A gyulladás és az alvászavarok összefüggéseire vonatkozó eredmények ellentmondásosak dializált betegek esetében. A vesetranszplantált betegekről az első adatokat jelen vizsgálat szolgáltatta, melynek során az egyes gyulladásos markerek és a különböző alvászavarok közötti összefüggéseket kutattuk. Keresztmetszeti vizsgálatunkban ("SLeep disorders Evaluation in Patients after kidney Transplantation (SLEPT) Study") poliszomnográfia során diagnosztizáltuk az obstruktív alvási apnoe és az alvás alatti periódikus lábmozgás jelenlétét. Az inszomnia előfordulását az Athens Inszomnia Skála felvételével határoztuk meg. A gyulladást jelző paraméterek közül lemértük a C-reaktív protein, szérum albumin, interleukin-6 és tumor nekrozis faktor- α szintjét és a fehérvérsejt számot. Vesetranszplantált betegekben nem találtunk összefüggést az alvászavarok jelenléte és a gyulladásos markerek szintje között.

A SLEPT vizsgálatból elsőként közöltünk adatokat a poliszomnográfiával igazolt obstruktív alvási apnoe előfordulásáról vesetranszplantált és várólistás dializált betegekben. Kimutattuk, hogy az OSA prevalenciája mindkét betegcsoportban magas. Megállapítottuk, hogy az OSA-ban szenvedő transzplantált betegeknek annak ellenére is magasabb a vérnyomása, hogy több vérnyomáscsökkentő gyógyszert szednek. Ezen felül, számításaink szerint a tíz éves koszorúérbetegség és a stroke becsült rizikója kétszer magasabb volt az apnoes transzplantált betegek körében a nem apnoes társaikhoz képest. Eredményeink rámutatnak arra, hogy vesetranszplantált betegek körében az obstruktív alvási apnoe szindróma rutinszerű szűrése és kezelése fontos és szükségszerű, mert jelentős tényezője a betegek kardio-és cerebrovaszkuláris rizikójának.

SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

Disszertációhoz kapcsolódó közlemények

Nemzetközi folyóiratban megjelent közlemények

1. Fornadi K, Lindner A, Czira ME, Szentkirályi A, Lazar AS, Zoller R, Turanyi CZ, Veber O, Novak M, Mucsi I, Molnar MZ.: Lack of association between objectively assessed sleep disorders and inflammatory markers among kidney transplant recipients. *Int Urol Nephrol.* 2012 Apr;44(2):607-17.
2. Lindner A, Fornadi K, Lazar AS, Czira ME, Dunai A, Zoller R, Veber O, Szentkirályi A, Kiss Z, Toronyi E, Mucsi I, Novak M, Molnar MZ. Periodic limb movements in sleep are associated with stroke and cardiovascular risk factors in patients with renal failure. *J Sleep Res.* 2012 Jun;21(3):297-307.
3. Molnar MZ, Lazar AS, Lindner A, Fornadi K, Czira ME, Dunai A, Zoller R, Szentkirályi A, Rosivall L, Shapiro CM, Novak M, Mucsi I. Sleep apnea is associated with cardiovascular risk factors among kidney transplant patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Jan;5(1):125-32.

Hazai folyóiratban megjelent közlemények

1. Fornádi K, Dr. Lindner A, Czira ME, Szentkirályi A, Lázár S A, Zoller R, Turányi Cs, Véber O, Novák M, Mucsi I, Molnár MZ.: A gyulladás és alvászavarok összefüggései vesetranszplantált betegek körében. *Hypertonia és Nephrologia* 2011;15(6):269-77

Disszertációhoz nem kapcsolódó közlemények

Nemzetközi folyóiratban megjelent közlemények:

1. Molnar MZ, Fornadi K, Shapiro CM. Ropinirole treatment for restless legs syndrome. *Drugs Today (Barc).* 2006 Sep;42(9):587-98. Review.

2. Molnar MZ, Szentkiralyi A, Lindner A, Czira ME, Szeifert L, Kovacs AZ, Fornadi K, Szabo A, Rosivall L, Mucsi I, Novak M. Restless legs syndrome and mortality in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis.* 2007 Nov;50(5):813-20.
3. Molnar MZ, Keszei A, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Haromszeki B, Kosa JP, Lakatos P, Sarvary E, Beko G, Fornadi K, Kiss I, Rempert A, Novak M, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Mucsi I. Evaluation of the malnutrition-inflammation score in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis.* 2010 Jul;56(1):102-11.
4. Molnar MZ, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Haromszeki B, Kosa JP, Lakatos P, Beko G, Sarvary E, Varga M, Fornadi K, Novak M, Rosivall L, Kiss I, Rempert A, Goldsmith DJ, Kovesdy CP, Mucsi I. Association between the malnutrition-inflammation score and post-transplant anaemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2010. Jun;26(6):2000-6.
5. Czira ME, Lindner AV, Szeifert L, Molnar MZ, Fornadi K, Kelemen A, Laszlo G, Mucsi I, Keszei AP, Kennedy SH, Novak M. Association between the Malnutrition-Inflammation Score and depressive symptoms in kidney transplanted patients. *Gen Hosp Psychiatry.* 2011 Mar-Apr;33(2):157-65.
6. Molnar MZ, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Lindner A, Fornadi K, Kiss I, Rempert A, Novak M, Kennedy SH, Rosivall L, Kovesdy CP, Mucsi I. Association of the Malnutrition-Inflammation Score With Clinical Outcomes in Kidney Transplant Recipients. *Am J Kidney Dis.* 2011. Jul;58(1):101-8.
7. Ujszaszi A, Czira ME, Fornadi K, Novak M, Mucsi I, Molnar MZ.: Quality of life and protein-energy wasting in kidney transplant recipients. *Int Urol Nephrol.* 2012 Aug;44(4):1257-68.

Hazai folyóiratban megjelent közlemények:

1. Lindner A, Fornádi K, Molnár MZ. Nyugtalan láb szindróma krónikus vesebetegségben szenvedők körében. *Hypertonia és Nephrologia* 2011; 15(2):67-73.